

DOCKET NO.: 219214US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Hiroyuki MIYACHI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP00/05519

INTERNATIONAL FILING DATE: August 18, 2000

FOR: SUBSTITUTED BENZYLTHIAZOLIDINE-2, 4-DIONE DERIVATIVES

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119  
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

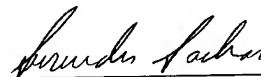
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	11-235527	23 August 1999
Japan	2000-242706	10 August 2000

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP00/05519.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423



22850

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 1/97)



#2

PCT/JP 00/05519

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

18.08.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1 9 9 9 年 8 月 2 3 日

REC'D 05 OCT 2000

出 願 番 号  
Application Number:

平成 1 1 年 特 許 願 第 2 3 5 5 2

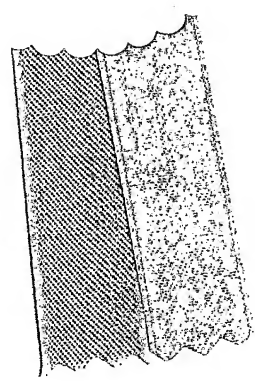
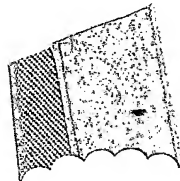
7 号

PCT

出 願 人  
Applicant (s):

杏林製薬株式会社

4



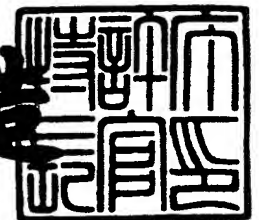
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 0 年 9 月 2 2 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

及 川 耕 造



出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 0 - 3 0 7 5 9 7 8

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 KP5542  
 【提出日】 平成11年 8月23日  
 【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿  
 【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県加須市大字久下 1 6 7 6 - 4 1

【氏名】 宮地 弘幸

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町友沼 6 0 9 5 B 2 0 3

【氏名】 野村 昌弘

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町友沼 6 0 9 5 B 1 0 3

【氏名】 棚瀬 隆宏

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町丸林 3 8 6 - 2 プレシオン野木  
 ハイランズ 7 0 4

【氏名】 村上 浩二

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県春日部市粕壁東 2 - 2 - 2 リバーサイドメゾン  
 2 0 1 号

【氏名】 角田 雅樹

【特許出願人】

【識別番号】 000001395

【氏名又は名称】 杏林製薬株式会社

【代表者】 荻原 郁夫

【代理人】

【識別番号】 100063484

【弁理士】

【氏名又は名称】 箕浦 清

【電話番号】 03-5215-2148

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 000228

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704244

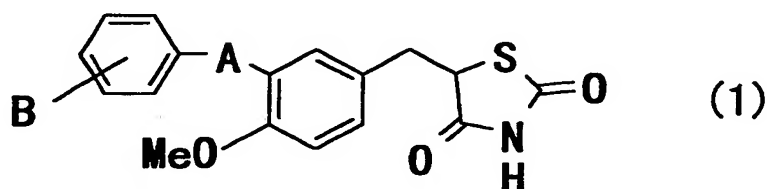
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)



〔式中、Aの結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCOCCH}_2-$ を表し、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジロキシ基を表す〕で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項2】 Aの結合様式が $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ である請求項1記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項3】 Aの結合様式が $-\text{NHCONH}-$ である請求項1記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項4】 Aの結合様式が $-\text{NHCOCCH}_2-$ である請求項1記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項5】 Aの結合様式が $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ である請求項1記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

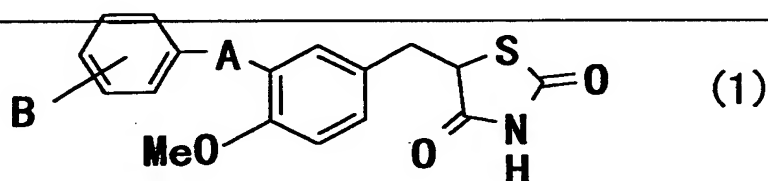
【請求項6】 N-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 7】 5-[[4-メトキシ-3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド]フェニル]メチル]チアゾリジン-2,4-ジオンである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 8】 N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミドである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

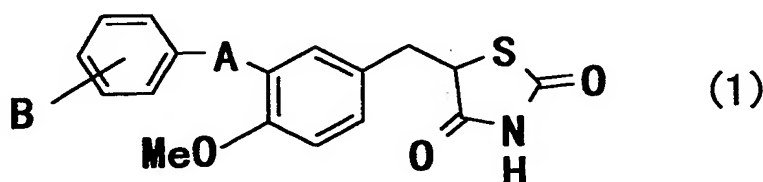
【請求項 9】 5-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]-4-メトキシフェニル]メチル]チアゾリジン-2,4-ジオンである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 10】 一般式(1)



[式中、Aの結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCOCH}_2-$ を表し、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする血糖低下薬。

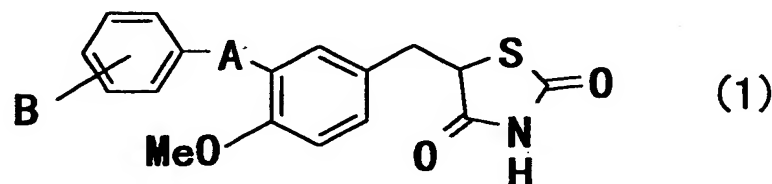
【請求項 11】 一般式(1)



[式中、Aの結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCOCH}_2-$ を表し、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を

有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする脂質低下薬。

【請求項12】 一般式(1)



【式中、Aの結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCCH}_2-$ を表し、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)アゴニスト。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は核内受容体であるペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPARと略す)アゴニスト、特にヒトPPARアゴニストとして糖尿病や高脂血症等の代謝性疾患の予防及び/又は治療に有効な置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン酸誘導体とその付加塩及びこれらの製造方法並びにこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【発明の背景】

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイロイド受容体等と同様核内受容体スーパーファミリーに属するリガ



ンド依存性の転写因子であり、これまでに組織分布を異にする三つのアイソフォーム( $\alpha$ 型、 $\beta$  (又は $\delta$ )型、 $\gamma$ 型)がヒトをはじめ種々の動物種で同定されている(Proc. Natl. Acad. Sci., 1992, 89, 4653)。この内PPAR $\alpha$ は脂肪酸の異化能の高い肝臓や腎臓等に分布しており、特に肝臓において高発現が認められ(Endocrinology, 1995, 137, 354)、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子(例えばアシルCoA合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポ蛋白リパーゼ)及びコレステロールや中性脂質の代謝に関連するアポリポ蛋白(AI, AII, CIII)遺伝子の発現を正や負に制御している。PPAR $\beta$ は神経細胞を中心として生体内各組織に普遍的に発現している。現時点ではPPAR $\beta$ の生理的意義については不明である。PPAR $\gamma$ は脂肪細胞に高発現していて脂肪細胞の分化に関与している(J.Lipid.Res., 1996, 37, 907)。この様にPPARの各アイソフォームは特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。

#### 【0003】

又、PPAR $\alpha$ のノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症を呈し、白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になる事が報告されており(J.Biol.Chem., 1998, 273, 29577)、PPAR $\alpha$ の活性化と血中脂質(コレステロール及び中性脂質)低下作用との関連が強く示唆されている。

#### 【0004】

一方、従来より高脂血症治療薬としてはフィブラート系薬剤やスタチン系薬剤が汎用されている。しかしフィブラート系薬剤ではコレステロール低下作用が弱く、一方スタチン系薬剤では遊離脂肪酸やトリグリセライドの低下作用は弱い。またフィブラート系薬剤に関しては胃腸障害、発疹、頭痛、肝機能障害、腎機能障害や胆石等の種々の副作用が報告されていて、フィブラート系薬剤が広範な薬理作用を示す事がその原因として考えられている。

#### 【0005】

一方、II型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病)に対する治療薬であり、血糖低下作用、高インスリン血症改善作用等を示す一連のチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体であるトログリタゾン、ピオグリタゾン、ロジグリタゾンの主要な細胞内標的タンパク質がPPAR $\gamma$ であり、これらの薬物はPPAR $\gamma$ の転写活性化を増大させ

る事が判明している (Endocrinology., 1996, 137, 4189, Cell., 1995, 83, 803, Cell., 1995, 83, 813)。従って、PPAR  $\gamma$  の転写活性化を増大させる PPAR  $\gamma$  活性化剤 (アゴニスト) は血糖低下薬として重要である。

## 【0006】

この様に PPAR という転写因子の脂肪細胞に対する機能及び糖代謝並びに脂質代謝調節機構に関する役割を考えると、PPAR 特にヒトの PPAR リガンドとして直接結合しヒト PPAR を活性化しうる化合物を創製する事ができれば極めて特異的なメカニズムによる血糖低下作用及び/又は血中脂質 (コレステロール及び中性脂質の双方) 低下作用を示す化合物としての医薬用途が期待されるわけである。

## 【0007】

## 【従来の技術】

PPAR  $\alpha$  のリガンドとして PPAR  $\alpha$  に対する親和性を有する化合物にはアラキドン酸の代謝物である LTB<sub>4</sub> の他にシトクローム P-450 による酸化を介して生じる HETE (ヒドロキシエイコサテトラエン酸) や HEPE (ヒドロキシエイコサペンタエン酸) 群のエイコサノイド、特に 8-HETE、8-HEPE 等が報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci., 1997, 94, 312)。しかしこれらの内因性の不飽和脂肪酸誘導体は代謝的にも化学的にも不安定であり、医薬として供する事はできない。

## 【0008】

また、トログリタゾンにおいては希に肝臓に対する重篤な副作用の発生が報告されていて有効でかつ安全性の高い II 型糖尿病治療薬の開発が求められている。

ところで、本発明の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体の類似構造化合物としては特開昭 55-22636 号、特開昭 60-51189 号、特開昭 61-85372 号、特開昭 61-286376 号、特開平 1-131169 号、特開平 2-83384 号、特開平 5-213913 号、特開平 8-333355 号、特開平 9-48771 号、特開平 9-169746 号、ヨーロッパ特許公開第 044 1605 号、W0-92/07839 号等のチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体等が知られている。しかし、これらの化合物は何れも本発明化合物とは構造を異にするチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体である。

## 【0009】

PPAR  $\alpha$  作動作用を報告している特許等に関しては、W0-97/25042 号、W0-97/365

79号等が報告されているが、これらは何れも本発明化合物とは構造が異なり、又 PPAR $\alpha$  の転写活性化作用も決して満足のいく強さではない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

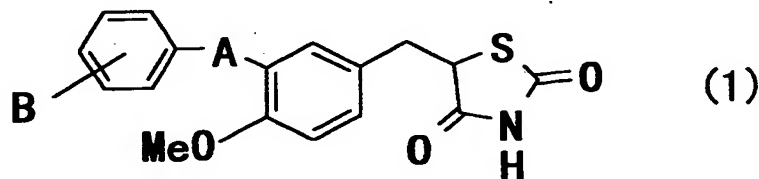
高脂血症も糖尿病も動脈硬化の危険因子であり、動脈硬化性疾患、特に冠動脈硬化症の予防という観点から有効で安全性の高い代謝性疾患治療薬の開発が臨床有望まれている。

【0011】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬として有効性及び安全性の高い構造上新規な薬物の創製を目的としてかかるヒトPPARの脂質代謝に関する特異的な役割に着目し、鋭意研究を重ねた結果下記一般式(1)で表される新規置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体が優れたヒトPPAR転写活性化作用を有し、血糖低下作用、脂質低下作用を示す事を見出し本発明を完成した。

即ち本発明は一般式(1)



〔式中、Aの結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCOCH}_2-$ を表し、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す〕で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物である。

【0012】

本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ

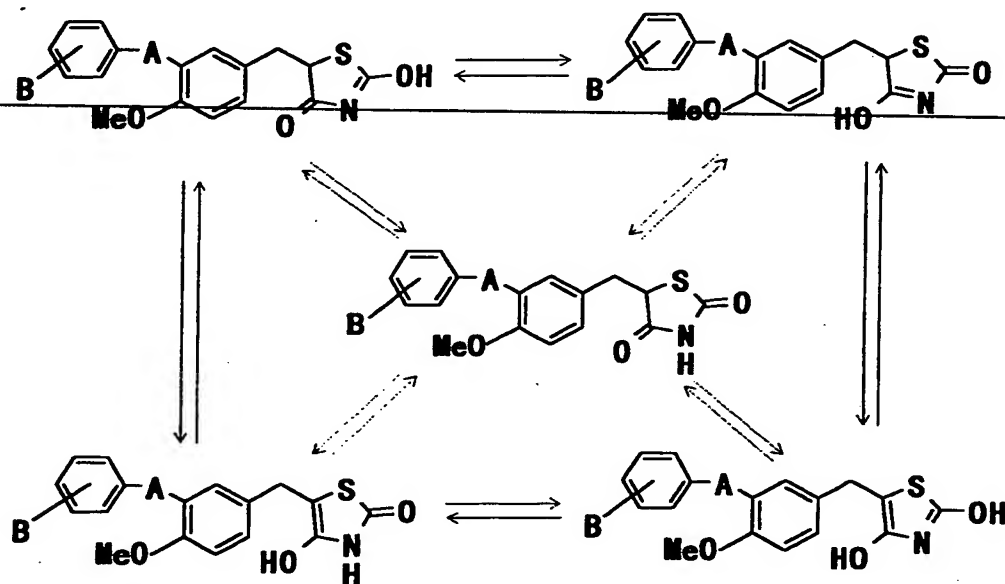
土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アルミニウム塩等薬理的に許容しうる塩があげられる。

【0013】

また、本発明における一般式(1)で表される化合物には、チアソリジン-2,4-ジオン環部分に基づく光学異性体が含まれることがあるが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものとする。

【0014】

更に一般式(1)で表される化合物には、種々の互変異性体の存在が考えられる。例えば次式に示すようである。



[式中、Aの結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCOCH}_2-$ を表し、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]

前記一般式(1)においては、これらの異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものとする。

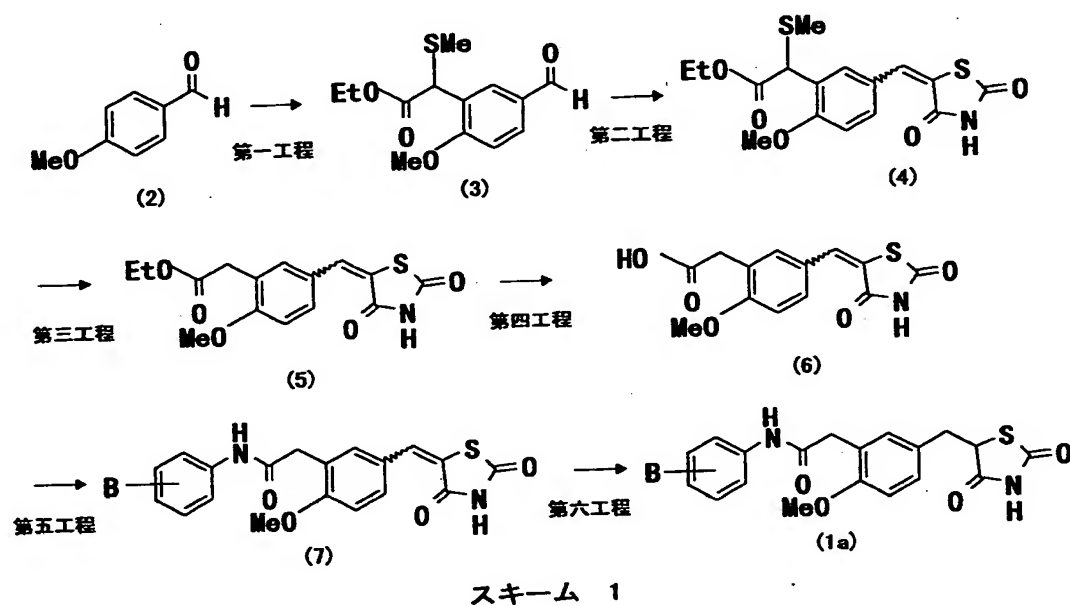
【0015】

本発明の一般式(1)において、「炭素数1から4の低級アルキル基」とは、メチ

ル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等、直鎖もしくは分岐した炭素数 1 から 4 のものが挙げられる。「炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ等、直鎖もしくは分岐した炭素数 1 から 3 のものが挙げられる。「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。「無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基」で許容される置換基は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基及びハロゲン原子が挙げられる。

【0016】

本発明によれば上記一般式(1)のうちA部分の結合様式が $\text{-NHCOCH}_2\text{-}$ である化合物(1a)は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 1)。

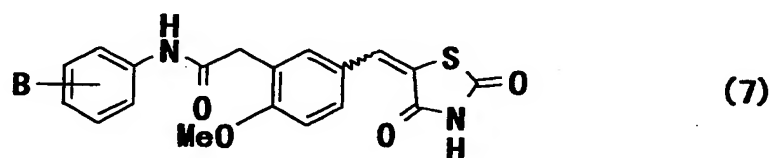


即ち、一般式(1)のうちA部分の結合様式が $\text{-NHCOCH}_2\text{-}$ である化合物(1a)は、4-メトキシベンズアルデヒド(2)に2-クロロ-2-(メチルチオ)酢酸エチル (Chem. Pharm. Bull., 1982, 30, 915)をルイス酸存在下反応させる(第一工程)事により得られる2-メチルチオ-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(3)に触媒存在下チアゾリジン-2,4-ジオンを作用させ(第二工程)、得られた2-メチルチオ-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル

酢酸エチル(4)のメチルチオ基を除去し(第三工程)、得られた2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(5)のエチルエステル部分を加水分解(第四工程)して得られる2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸(6)に一般式(8)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を反応させ(第五工程)た後得られた一般式(7)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]の二重結合を還元する(第六工程)ことにより製造することができる。

【0017】

第一工程の反応は塩化メチレン、クロロホルム、ニトロベンゼン等の溶媒中にて実施する事ができる。ルイス酸としては塩化アルミニウムや塩化スズ、三フッ化ホウ素等を用いる事ができる。反応温度としては-20℃から150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

【0018】

第二工程の反応はベンゼン、トルエン、キシレン、エタノール、酢酸等の溶媒中または無溶媒にて実施する事ができる。触媒としてはピペリジンやピロリジン

等の二級アミンまたは酢酸アンモニウム等の酢酸塩類を用いる事ができる。反応温度としては0℃から150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

【0019】

第三工程の反応は酢酸や塩酸等の溶媒中金属亜鉛や亜鉛アマルガム、亜鉛-銅合金を作用させる事により実施する事ができる。反応温度としては-10℃から100℃にて、好適には0℃から室温にて実施する事ができる。

【0020】

第四工程の反応は酸性条件下で行う事ができる。酸性条件としては塩酸、硫酸、酢酸、リン酸及びそれらの混合物、さらにこれらの酸とスルホラン等の有機溶媒との混合溶媒等が用いられる。反応温度としては0℃から150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

【0021】

第五工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としてはN-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイ

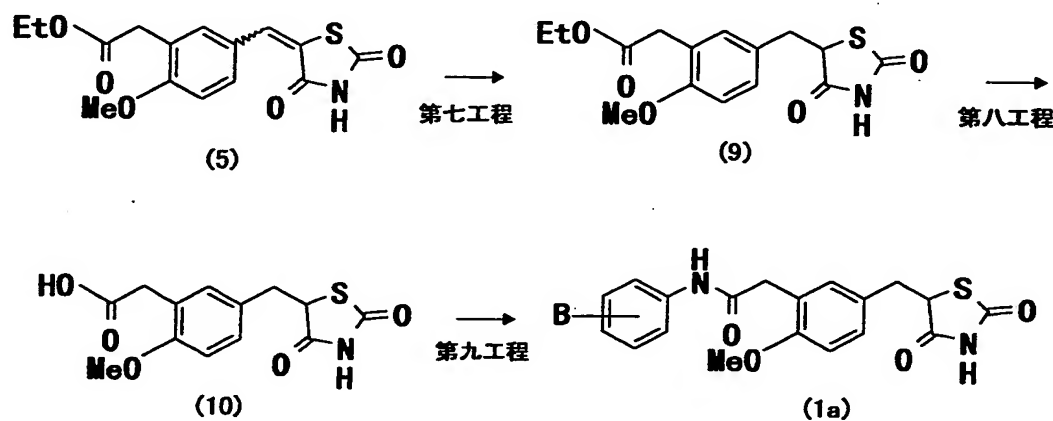
ミドや3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から100℃にて、好適には0℃から50℃にて実施する事ができる。

### 【0022】

第六工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧1kgf/cm<sup>2</sup>から5kgf/cm<sup>2</sup>で実施する事ができる。反応温度としては0℃から100℃にて、好適には室温から80℃にて実施する事ができる。

### 【0023】

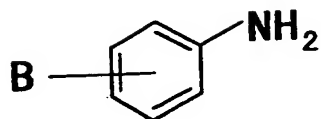
また、上記一般式(1)のうちA部分の結合様式が-NHCOCH<sub>2</sub>-である化合物は例えば以下の方法によっても製造することができる(スキーム 2)。



スキーム 2

即ち、一般式(1)のうちA部分の結合様式が-NHCOCH<sub>2</sub>-である化合物(1a)は[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(5)を還元(第七工程)して得られる[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(9)を加水分解(第八工程)して得られる2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸(10)に一般式(8)





(8)

[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を反応させ(第九工程)る事により製造することができる。

## 【0024】

第七工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 $1\text{kgf/cm}^2$ から $5\text{kgf/cm}^2$ で実施する事ができる。反応温度としては $0^\circ\text{C}$ から $100^\circ\text{C}$ にて、好適には室温から $80^\circ\text{C}$ にて実施する事ができる。

## 【0025】

第八工程の加水分解反応は酸性条件下で行う事ができる。酸性条件としては塩酸、硫酸、酢酸、リン酸及びそれらの混合物、さらにこれらの酸とスルホラン等の有機溶媒との混合溶媒等が用いられる。反応温度としては $0^\circ\text{C}$ から $150^\circ\text{C}$ にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

## 【0026】

第九工程の反応はカルボキシ基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

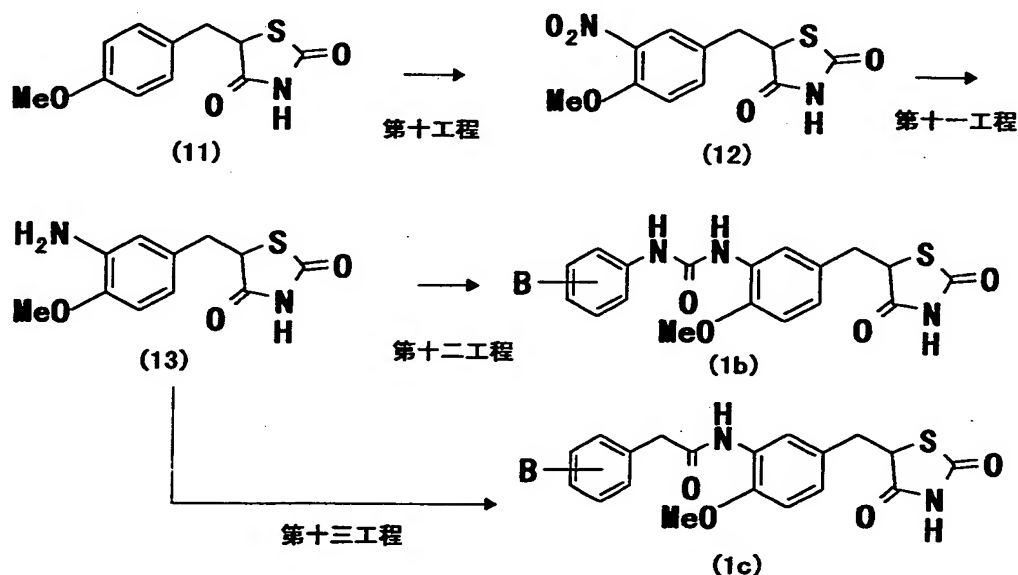
カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は

非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としてはN-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミドや3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から100℃にて、好適には0℃から50℃にて実施する事ができる。

【0027】

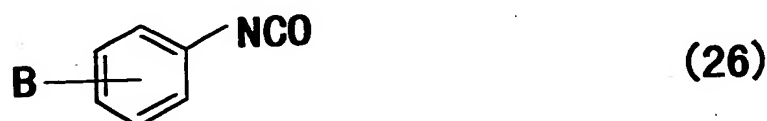
また、一般式(1)のうちA部分の結合様式が-NHCONH-(1b)か又は-CH<sub>2</sub>CONH-(1c)である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 3)。



スキーム 3

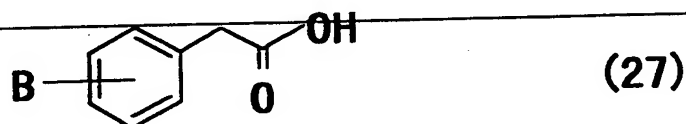
即ち、一般式(1)のうちA部分の結合様式が-NHCONH-(1b)か又は-CH<sub>2</sub>CONH-(1c)である化合物は5-[(4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(11)をニトロ化し(第十工程)、得られた5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(12)を還元する(第十一工程)事によって得られる5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(13)に

一般式(26)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物か又は

一般式(27)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を縮合させる(第十二工程、第十三工程)ことにより製造することができる。

【0028】

第十工程の反応は塩化メチレンやクロロホルム等の溶媒中又は無溶媒にて濃硝酸や発煙硝酸、濃硝酸と濃硫酸の混合物(混酸)等のニトロ化剤を作用させる事により実施する事ができる。反応温度としては-20℃から120℃にて、好適には0℃から100℃にて実施する事ができる。

【0029】

第十一工程の反応は、パラジウム担持活性炭、ロジウム担持活性炭や酸化白金等の触媒を用い、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中1kgf/cm<sup>2</sup>から5kgf/cm<sup>2</sup>の水素圧下にて還元反応を行う事により実施する事ができる。反応温度としては0℃から100℃にて、好適には室温

から80℃にて実施することができる。

【0030】

第十二工程の反応は酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中にて実施する事ができる。反応温度としては-20℃から150℃にて、好適には0℃から100℃にて実施することができる。

【0031】

第十三工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

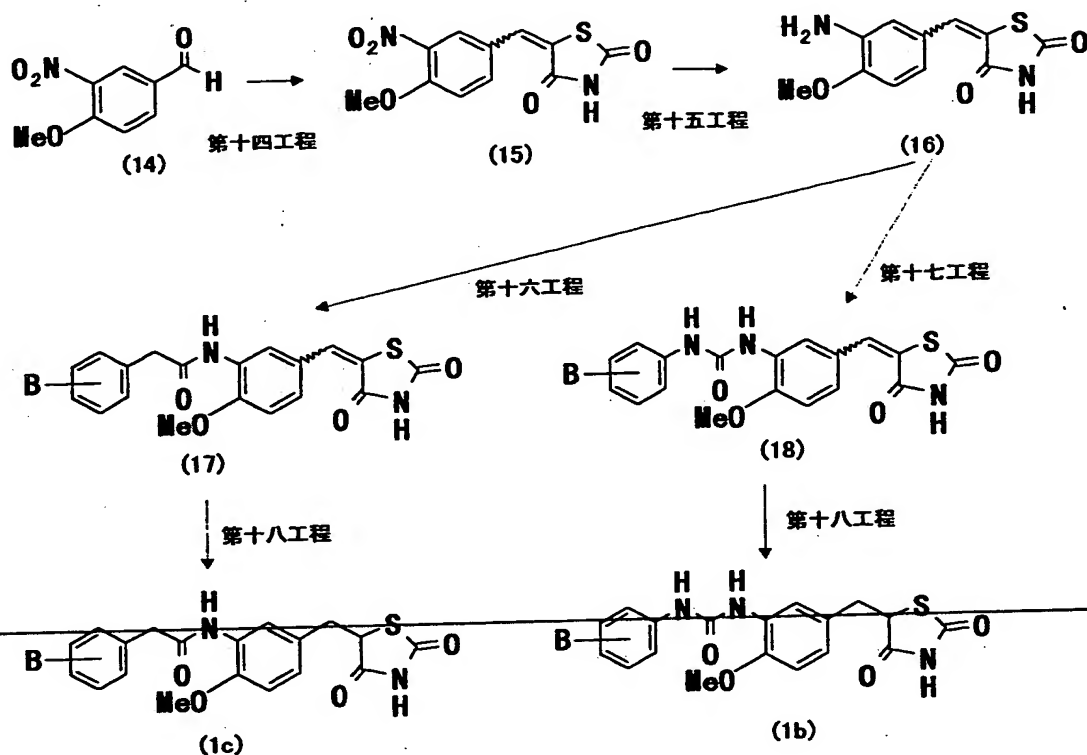
「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

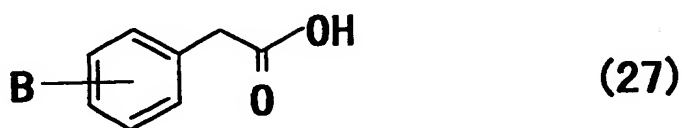
縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としてはN-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミドや3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から100℃にて、好適には0℃から50℃にて実施する事ができる。

【0032】

さらに、一般式(1)のうちA部分の結合様式が-NHCONH-(1b)か又は-CH<sub>2</sub>CONH-(1c)である化合物は以下の方法によっても製造することができる(スキーム 4)。



即ち、一般式(1)のうちA部分の結合様式が-NHCONH-(1b)か又は-CH<sub>2</sub>CONH-(1c)である化合物は4-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(14)にチアゾリジン-2,4-ジオンを作用させ(第十四工程)、得られた5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(15)のニトロ基を還元する(第十五工程)事によって得られる5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(16)に  
一般式(27)

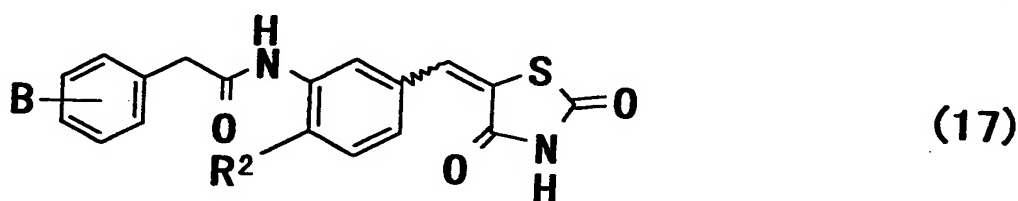


[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で

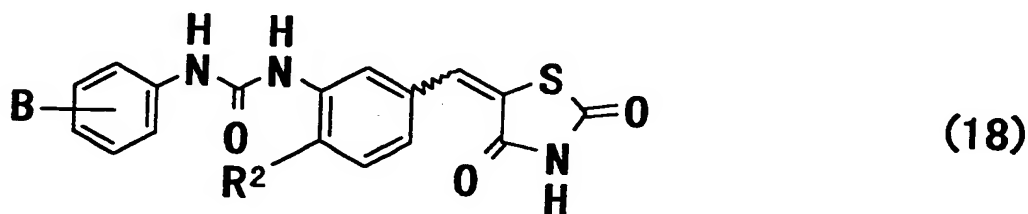
表される化合物か又は  
一般式(26)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を縮合させ(第十六工程、第十七工程)得られた一般式(17)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]又は一般式(18)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]

で表される化合物の二重結合を還元する(第十八工程)事により製造することができる。

## 【0033】

第十四工程の反応はベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸等の溶媒中又は無溶媒にて実施する事ができる。触媒としてはピペリジンやピロリジン等の二級アミンまたは酢酸アンモニウム等の酢酸塩類を用いる事ができる。反応温度としては0℃から150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

## 【0034】

第十五工程の反応は、すずや塩化すず(II)、すずアマルガム等を用い、エタノールやメタノール等のアルコールと塩酸との混合溶媒中にて還元する事により実施する事ができる。反応温度としては0℃から100℃にて、好適には室温から50℃にて実施することができる。

## 【0035】

第十六工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下又は非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としてはN-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイ

ミドや3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から100℃にて、好適には0℃から50℃にて実施する事ができる。

## 【0036】

第十七工程の反応は酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中にて実施する事ができる。反応温度としては-20℃から150℃にて、好適には0℃から100℃にて実施することができる。

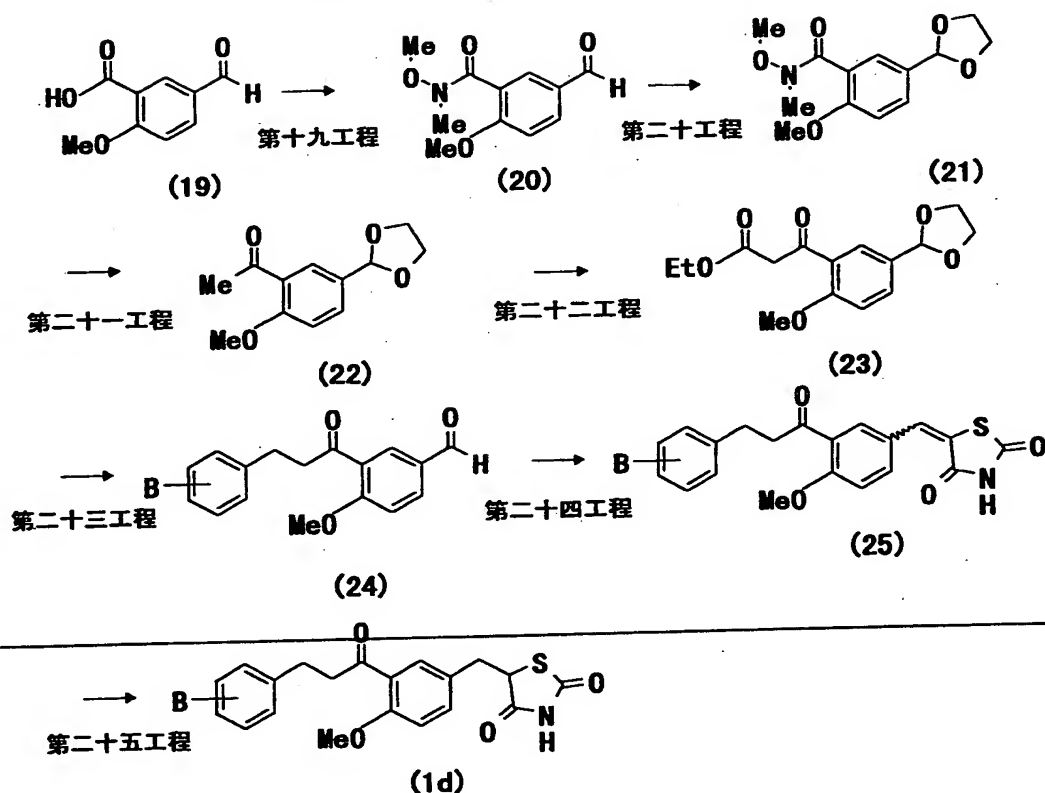
## 【0037】

第十八工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧1kgf/cm<sup>2</sup>から5kgf/cm<sup>2</sup>で実施する事ができる。反応温度としては0℃から100℃にて、好適には室温から80℃にて実施する事ができる。

## 【0038】

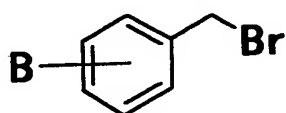
また、一般式(1)のうちA部分の結合様式が-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-(1d)である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 5)。





スキーム 5

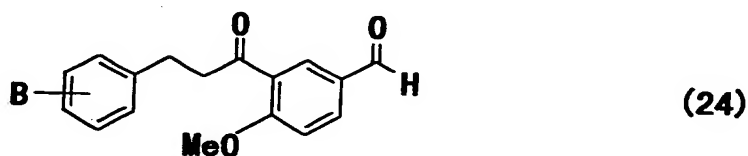
即ち、一般式(1)のうちA部分の結合様式が $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ (1d)である化合物は公知  
 [公開特許公報 平1-316363] の5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸(19)にN,O-ジメチルヒドロキシルアミンを作用させ(第十九工程)、得られたN-メトキシ-N-メチル-5-ホルミル-2-メトキシベンズアミド(20)のホルミル基をエチレングリコールで保護(第二十工程)する事によって得られるN-メトキシ-N-メチル-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシベンズアミド(21)とよう化メチルマグネシウムを反応させ(第二十一工程)、得られた3'-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2'-メトキシアセトフェノン(22)に塩基存在下炭酸ジエチルを作用させ(第二十二工程)、得られた3-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシフェニル]-3-オキソプロピオン酸エチル(23)に塩基存在下一般式(28)



(28)

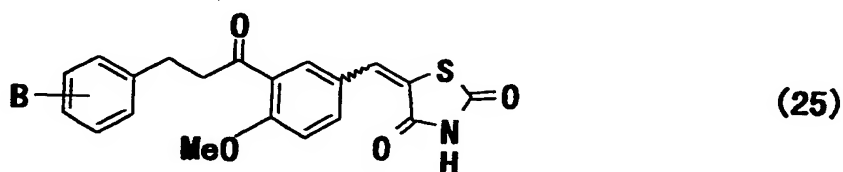
[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を作用させた後脱炭酸反応を行う(第二十三工程)事により得られる

一般式(24)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物に触媒存在下チアゾリジン-2,4-ジオンを作用させ(第二十四工程)る事により得られる

一般式(25)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物の二重結合を還元(第二十五工程)することにより製造することができる。

【0039】

第十九工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としてはN-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミドや3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から100℃にて、好適には0℃から50℃にて実施する事ができる。

#### 【0040】

第二十工程の反応はベンゼンやトルエン、キシレン等の溶媒中酸触媒存在下実施する事ができる。酸触媒としては硫酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、オキシ塩化リン、萆酸等を用いる事ができる。反応温度としては0℃から150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施することができる。

#### 【0041】

第二十一工程の反応はエーテルやテトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中にて実施する事ができる。反応温度としては-100℃から室温にて、好適には-80℃から0℃にて実施する事ができる。

#### 【0042】

第二十二工程の反応はエーテルやテトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中塩基存在下にて実施する事ができる。塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドやカリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシドを用いる事ができる。反応温度としては-20℃から150℃にて、好適には0℃から50℃にて実施する事ができる。

## 【0043】

第二十三工程の反応はまず、アルキル化反応はエーテルやテトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中塩基存在下にて実施する事ができる。塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドやカリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシドを用いる事ができる。反応温度としては-20℃から150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。引き続き脱炭酸反応は酸性条件下実施する事ができる。酸としては塩酸、酢酸、硫酸、リン酸等を単独でまたはそれぞれの混合溶媒として用いる事ができる。反応温度としては室温から150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

## 【0044】

第二十四工程の反応はベンゼン、トルエン、キシレン、エタノール、酢酸等の溶媒中または無溶媒にて実施する事ができる。触媒としてはピペリジンやピロリジン等の二級アミンまたは酢酸アンモニウム等の酢酸塩類を用いる事ができる。反応温度としては0℃から150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

## 【0045】

第二十五工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧1kgf/cm<sup>2</sup>から5kgf/cm<sup>2</sup>で実施する事ができる。反応温度としては0℃から100℃にて、好適には室温から80℃にて実施する事ができる。

## 【0046】

本発明の新規化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤又はシロップ剤等による経口投与或いは注射剤若しくは座剤等による非経口投与を挙げる事ができる。

## 【0047】

## 【実施例】

次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。

## &lt;実施例1&gt;

2-メチルチオ-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)酢酸エチル

4-メトキシベンズアルデヒド(8.17g, 60.0mmol)の塩化メチレン(250ml)溶液にア

ルゴン雰囲気下、氷冷撹拌下無水塩化すず(IV) (7.02ml, 60.0mmol)を滴下した。室温で10分撹拌後2-クロロ-2-(メチルチオ)酢酸エチル(10.2g, 60.5mmol)と塩化メチレン(50ml)及び四塩化炭素(50ml)を混合した溶液を滴下した。16時間加熱還流後放冷し、反応液を氷水中に注ぎ、有機層を分別後水層を塩化メチレン抽出した。各有機層を合わせた後水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=6:1v/v)にて精製し、7.51g (47%)の表題化合物を黄色油状物として得た。質量分析値( $EI^+$ ) (m/z): 268( $M^+$ )

## 【0048】

## &lt;実施例2&gt;

2-メチルチオ-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル

2-メチルチオ-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(7.50g, 28.0mmol)、チアゾリジン-2,4-ジオン(3.94g, 33.6mmol)、ピペリジン(2.80ml, 28.3mmol)及びエタノール(100ml)を混合し14時間加熱還流した。放冷後氷冷撹拌下濃塩酸を加えて反応液を酸性とし氷水を加え30分撹拌した。析出した結晶を濾取し、エタノール及び水で洗浄後乾燥して6.18g(60%)の表題化合物を黄色結晶として得た。質量分析値( $EI^+$ ) (m/z): 367( $M^+$ )

【0049】

## ＜実施例3＞

2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル

2-メチルチオ-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(6.18g, 16.8mmol)と酢酸(100ml)を混合し、攪拌下亜鉛粉末(46.0g, 706mmol)を加え24時間室温攪拌した。亜鉛を濾取し、酢酸洗浄し濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をメタノールから再結晶して2.71g(50%)の表題化合物を黄色粉末として得た。質量分析値( $EI^+$ ) ( $m/z$ ): 321 ( $M^+$ )

【0050】

## ＜実施例4＞

2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸

2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(1.29g, 4.01mmol)、濃塩酸(20ml)及び酢酸(20ml)を混合し2.5時間加熱還流した。放冷後氷水を加え析出した結晶を濾取し、水洗後乾燥して1.13g(96%)の表題化合物を黄色粉末として得た。質量分析値( $EI^+$ ) ( $m/z$ ): 293 ( $M^+$ )

【0051】

## ＜実施例5＞

N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミド

2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸(440mg, 1.50mmol)、4-(トリフルオロメチル)アニリン(242L, 1.50mmol)、トリエチルアミン(210L, 1.51mmol)及び脱水N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)を混合し、アルゴン雰囲気下、氷冷攪拌下シアノリン酸ジエチル(228L, 1.50mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後3日間放置した。反応液を氷水中に注ぎ、析出した結晶を濾取した。結晶を酢酸エチルで洗浄後乾燥し、472mg(72%)の表題化合物を黄色結晶として得た。質量分析値( $EI^+$ ) ( $m/z$ ): 436 ( $M^+$ )

【0052】

## &lt;実施例6&gt;

N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミド

N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミド(300mg, 0.687mmol)、10%パラジウム担持活性炭(300mg)及びテトラヒドロフランとエタノールとの混合溶媒(2:1 v/v, 40ml)を混合し、室温にて初気圧4kgf/cm<sup>2</sup>で水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 v/v)にて精製し、172mg (57%)の表題化合物を無色粉末として得た。

融点194.5-196.5℃;

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 438(M<sup>+</sup>);

元素分析値(%) C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S:

計算値(%) C, 54.79; H, 3.91; N, 6.39.

実測値(%) C, 54.62; H, 3.81; N, 6.24.

【0053】

## &lt;実施例7&gt;

5-[(4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

4-メトキシベンズアルデヒド(20.4g, 150mmol)、チアゾリジン-2,4-ジオン(21.1g, 180mmol)、ピペリジン(12.8g, 150mmol)及びエタノール(150ml)を混合し18時間加熱還流した。放冷後析出した結晶を濾過した。エタノールで洗浄後乾燥して11.2g(32%)の表題化合物を黄色結晶として得た。また、濾液を濃塩酸で酸性とし析出した結晶を濾取し、エタノール及び水で洗浄後乾燥して更に18.1g(51%, 合計83%)の表題化合物を黄色結晶として得た。質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 235(M<sup>+</sup>)

【0054】

## &lt;実施例8&gt;

5-[(4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[(4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(6.00g, 25.5mmol)

)、10%パラジウム担持活性炭 (6.00g) 及びテトラヒドロフランとエタノールとの混合溶媒 (2 : 1 v/v, 300ml) を混合し、室温にて初気圧  $3\text{kgf/cm}^2$  で水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1 v/v) にて精製し、5.84g (97%) の表題化合物を無色粉末として得た。質量分析値 ( $\text{EI}^+$ ) ( $m/z$ ): 237 ( $\text{M}^+$ )

【0055】

## &lt;実施例9&gt;

5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

濃硝酸 (100ml) 中に塩-氷冷攪拌下 5-[(4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (3.56g, 15.0mmol) を少量ずつ加えた。更に3時間攪拌後氷水中に反応液を注ぎ析出した結晶を濾取し水洗後乾燥して3.04g (72%) の表題化合物を黄色結晶として得た。質量分析値 ( $\text{EI}^+$ ) ( $m/z$ ): 282 ( $\text{M}^+$ )

【0056】

## &lt;実施例10&gt;

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (3.00g, 10.6mmol) 、10%パラジウム担持活性炭 (2.00g) 及び酢酸エチルとエタノールとの混合溶媒 (1 : 1 v/v, 200ml) を混合し、室温にて初気圧  $3\text{kgf/cm}^2$  で水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1 v/v) にて精製し、2.55g (95%) の表題化合物を淡褐色結晶として得た。

質量分析値 ( $\text{EI}^+$ ) ( $m/z$ ): 252 ( $\text{M}^+$ )

【0057】

## &lt;実施例11&gt;

5-[[4-メトキシ-3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド]フェニル]メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (378mg, 1.50mmol) と脱水テトラヒドロフラン (5ml) を混合しアルゴン雰囲気中室温攪拌下 4-トリフルオロメチルイソシアナート (0.236ml, 1.65mmol) を加え6時間室温攪拌



した。一晚放置後反応液を濃縮し、残留物を塩化メチレンで再結晶し、375mg (57%)の表題化合物を無色粉末として得た。

融点202.0-204.0℃;

質量分析値( $EI^+$ ) ( $m/z$ ): 439( $M^+$ );

元素分析値(%)  $C_{19}H_{16}F_3N_3O_4S$ :

計算値(%) C, 51.93; H, 3.67; N, 9.56.

実測値(%) C, 51.80; H, 3.60; N, 9.58.

【0058】

#### <実施例12>

5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

4-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(4.00g, 22.2mmol)、チアゾリジン-2,4-ジオン(3.10g, 26.5mmol)、酢酸アンモニウム(3.40g, 44.1mmol)、酢酸(8ml)及びベンゼン(120ml)を混合し、反応に伴う水を除去しながら8時間加熱還流した。放冷後析出した結晶を濾過し、ベンゼン及び20%のアセトン水で洗浄後乾燥し5.50g(88%)の表題化合物を黄色粉末として得た。質量分析値( $EI^+$ ) ( $m/z$ ): 280( $M^+$ )

【0059】

#### <実施例13>

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(841mg, 3.00mmol)、エタノール(20ml)及び濃塩酸(10ml)を混合し、室温攪拌下塩化せず(II)・2水和物(2.26g, 9.01mmol)を少量ずつ加えた。8時間室温攪拌後反応液を水中に注ぎ飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチル抽出した。抽出液は水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して641mg(85%)の表題化合物を黄橙色粉末として得た。質量分析値( $EI^+$ ) ( $m/z$ ): 250( $M^+$ )

【0060】

#### <実施例14>

N-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]フェニル]-2

-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(561mg

, 2.24mmol)、4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸(460mg, 2.25mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(6ml)を混合し、アルゴン雰囲気下で氷冷撹拌下トリエチルアミン(250mg, 2.46mmol)及びシアノリン酸ジエチル(0.37ml, 2.44mmol)を加えた。さらに氷冷下20分撹拌後6時間室温撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ析出した結晶を濾取した。結晶を水洗後乾燥し873mg(89%)の表題化合物を黄色粉末として得た。質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 436(M<sup>+</sup>)

【0061】

<実施例15>

N-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

N-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(610mg, 1.40mmol)、10%パラジウム担持活性炭(600mg)及び酢酸エチルとエタノールとの混合溶媒(1:1 v/v, 150ml)を混合し、室温にて初気圧3.5kgf/cm<sup>2</sup>で水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し濾液を濃縮した。残留物をエーテルより再結晶し598mg(98%)の表題化合物を無色微粉末として得た。

融点147.0-149.0℃;

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 438(M<sup>+</sup>);

元素分析値(%) C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S:

計算値(%) C, 54.79; H, 3.91; N, 6.39.

実測値(%) C, 54.71; H, 3.88; N, 6.33.

【0062】

<実施例16>

N-メトキシ-N-メチル-5-ホルミル-2-メトキシベンズアミド

公知[公開特許公報 平1-316363]の5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸(6.70g, 37.2mmol)、トリエチルアミン(13.0ml, 93.3mmol)及びジクロロメタン(200ml)を混合し、氷冷撹拌下クロロ炭酸エチル(3.90ml, 40.8mmol)を加え20分撹拌した。次にN,O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(4.35g, 44.6mmol)を加え6時間室温撹拌後一晩放置した。反応液を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水

で順次洗浄後有機層を分別後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液  $n$ -ヘキサン:酢酸エチル=2:3v/v)にて精製し、6.56g (79%)の表題化合物を無色結晶として得た。質量分析値( $EI^+$ ) ( $m/z$ ): 223( $M^+$ )

【0063】

## ＜実施例17＞

N-メトキシ-N-メチル-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシベンズアミド  
N-メトキシ-N-メチル-5-ホルミル-2-メトキシベンズアミド(6.56g, 29.4mmol)、エチレングリコール(8.20ml, 147mmol)、 $p$ -トルエンスルホン酸一水和物(110mg, 0.578mmol)及びトルエン(100ml)を混合し、生じる水を脱水装置を用いて除去しながら4時間還流した。放冷後酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、

水で順次洗浄後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液  $n$ -ヘキサン:酢酸エチル=1:2v/v)にて精製し、6.60g (84%)の表題化合物を無色油状物として得た。質量分析値( $EI^+$ ) ( $m/z$ ): 267( $M^+$ )

【0064】

## ＜実施例18＞

5'-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2'-メトキシアセトフェノン

N-メトキシ-N-メチル-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシベンズアミド(6.60g, 24.7mmol)と脱水テトラヒドロフラン(200ml)を混合し、アルゴン雰囲気下ドライアイス-アセトン浴を用いて冷却し、攪拌下3.0Mよう化メチルマグネシウムのエーテル溶液(24.7ml, 74.1mmol)をゆっくり滴下した。滴下終了後氷冷下1.5時間攪拌した。氷冷攪拌下飽和塩化アンモニウム水溶液(200ml)を滴下した。有機層を分別後水層を酢酸エチルにて抽出した。各有機層を合わせ、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液  $n$ -ヘキサン:酢酸エチル=4:1v/v)にて精製し、4.31g (79%)の表題化合物を無色結晶として得た。質量分析値( $CI^+$ ) ( $m/z$ ): 267( $M+H$ )<sup>+</sup>

【0065】

## ＜実施例19＞

3-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシフェニル]-3-オキソプロピオン酢酸エチル

脱水エーテル(15ml)中に氷冷攪拌下水素化ナトリウム(940mg, 23.5mmol)を加え、次に炭酸ジエチル(1.66g, 14.1mmol)を加え室温にて30分攪拌した。次に5'-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2'-メトキシアセトフェノン(2.08g, 9.36mmol)と脱水テトラヒドロフラン(20ml)及びエタノール(0.05ml)を混合し、ゆっくり滴下した。滴下終了後7時間還流した。放冷後反応液を2N塩酸(20ml)と酢酸エチル(30ml)の溶液に氷冷攪拌下ゆっくり注いだ。有機層を分別後水層を酢酸エチルにて抽出した。各有機層を合わせ、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=3: 1v/v)にて精製し、1.44g (52%)の表題化合物を淡黄色油状物として得た。質量分析値( $CI^+$ )( $m/z$ ): 267( $M+H$ )<sup>+</sup>

【0066】

<実施例20>

3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)プロパン-1-オン

脱水テトラヒドロフラン(7ml)中に水素化ナトリウム(190mg, 4.75mmol)を加え、アルゴン雰囲気、氷冷攪拌下3-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシフェニル]-3-オキソプロピオン酢酸エチル(1.40g, 4.76mmol)を脱水テトラヒドロフラン(10ml)に溶かしゆっくり滴下した。室温にて30分攪拌後4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド(1.30g, 4.44mmol)を脱水テトラヒドロフラン(3ml)に溶かし滴下した。滴下終了後18時間還流した。放冷後反応液を濃縮した。残留物に濃塩酸(3ml)と酢酸(10ml)を加え5時間還流した。放冷後氷水中に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=6:1v/v)にて精製し、911mg (61%)の表題化合物を無色結晶として得た。質量分析値( $EI^+$ )( $m/z$ ): 336( $M^+$ )

【0067】

<実施例21>

5-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]-4-メトキシフェニル]メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)プロパン-1-オン(900mg, 2.68mmol)、1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(377mg, 3.21mmol)、ピペリジン(265L, 2.68mmol)及びエタノール(10ml)を混合し13時間還流した。放冷後氷冷攪拌下濃塩酸で酸性とし、析出した結晶を濾過した。エタノール及び水で洗浄後乾燥し906mg (78%)の表題化合物を黄色結晶として得た。質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 435(M<sup>+</sup>)

【0068】

<実施例22>

5-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]-4-メトキシフェニル]メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]-4-メトキシフェニル]メチリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(500mg, 1.15mmol)、10%パラジウム担持活性炭500mg及びテトラヒドロフラン(50ml)を混合し初気圧4.0kgf/cm<sup>2</sup>にて8時間中圧水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1v/v)にて精製し、444mg (88%)の表題化合物を無色粉末として得た。

融点103.0-104.5℃;

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 437(M<sup>+</sup>);

元素分析値(%) C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S:

計算値(%) C, 57.66; H, 4.15; N, 3.20.

実測値(%) C, 57.84; H, 4.10; N, 3.25.

【0069】

<生物活性>

<試験例1>

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体に対する転写活性化試験

遊離脂肪酸を除去した牛胎児血清を10%含むHam's F-12培地にて培養したCHO細胞に、酵母の転写因子のDNA結合領域とヒト型PPAR $\alpha$ 及び $\gamma$ のリガンド結合領

域(Biochemistry,1993,32,5598)との融合蛋白質を発現する受容体プラスミド及びそのレポータープラスミド(STRATAGENE社)及び内部標準用の $\beta$ -ガラクトシダーゼプラスミド(Promega社)をリポフェクトアミンにて無血清状態にてコトランスフェクションした。その後被検化合物及び対照化合物(PPAR $\gamma$ の対照薬物としてトログリタゾン及びピオグリタゾン、PPAR $\alpha$ の対照薬物として(8S)-HETE)をDMSOに溶かし、DMSOの最終濃度が0.01%となるように遊離脂肪酸を除去した牛胎児血清を10%含むHam's F-12培地で調製して培養し、24時間後にCAT活性及び $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を測定した。

【0070】

結果を表1に示す。これらの結果より、本発明化合物はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ 及び $\gamma$ に対して強力な転写活性化作用を有することが示された。

【表1】

実施例	転写活性化作用	
	PPAR $\alpha$ EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	PPAR $\gamma$ EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
6	0.60	3.30
9	0.55	0.43
13	0.86	1.10
20	0.80	0.40
トログリタゾン	—	1.15
ピオグリタゾン	—	0.72
(8S)-HETE	1.30	—

【発明の効果】

上述の結果から、本発明の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体は優

れたヒトPPAR転写活性化作用を有する新規な化合物群である。

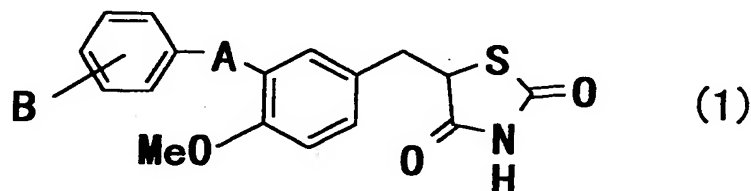
これら本発明の化合物は、ヒトPPARに対する作動活性を有する事から前述した  
糖尿病治療薬及び/又は高脂血症治療薬として有効な化合物と言える。

## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【目的】 ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR) のリガンドとして受容体に結合して活性化し、血糖低下作用、脂質低下作用を示す新規な置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びそれらの製造法を提供する。

## 【構成】 一般式(1)



【式中、Aの結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCOCH}_2-$ を表し、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す】で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物及びそれらの製造法に関する。

【選択図】 なし



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000001395]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

氏 名

杏林製薬株式会社

